Über das

Verhalten des Jod zum Harn.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Karl Erich Marung,
approbiertem Arzte.

Rostock.
Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.
1900.

Referent: Herr Professor Dr. **Kobert.**

Dem Andenken

meines verstorbenen Vaters

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552717_0047

Einleitung.

Das Jod und seine Verbindungen verhalten sich dem Organismus gegenüber höchst eigenartig. Die Kenntnis dieses eigenartigen Verhaltens ist nötig, wenn man z. B. das Zustandekommen der Jodoformwirkung auf Wunden oder das Zustandekommen des Jodschnupfens nach Jodkaliumgebrauch verstehen will. Auch die in nachstehender Arbeit enthaltenen Angaben sollen unsere Kenntnisse vom Verhalten des Jods und einiger seiner Verbindungen etwas erweitern. Wie weit damit therapeutisch Nutzen geschaffen werden kann, lässt sich allerdings noch nicht absehen. Soviel aber läst sich sicher sagen, dass in physiologisch-chemischer Hinsicht die von mir ermittelten Thatsachen nicht wertlos sind, sondern eine Lücke ausfüllen und zu weiteren Untersuchungen Anlass geben werden.

Litteratur.

Auf die Eigenschaft des diabetischen Harns, Jodtinktur zu entfärben, machten zuerst im Jahre 1863 die französischen Ärzte Trousseau und Dumontpallier[1] aufmerksam. Sie behaupteten, ein Verfahren gefunden zu haben, mittels dessen man durch Jodtinktur den Zuckergehalt des Harns bestimmen könne. Mauvezin[2] bestätigte bald darauf diese Beobachtungen und fügte weiter hinzu, dass durch Zusatz von Salpetersäure zu solchem Harn die Jodfärbung wieder hervortrete, dass ferner farblos gewordener Harn mit Stärkemehl keine Reaktion auf Jod gebe, wohl aber, wenn man einen Überschuss von Jod hinzusetze, und dass Rohrzucker durch Jod nicht zersetzt werde.

Die Annahme, dass der Traubenzucker das Jod binde, erwies sich jedoch bald als falsch. Corvisart[3] beobachtete nämlich, dass die Harnsäure die Jod entfärbende Substanz des Harns sei. Terreil[4] dagegen, der alle

[1] Trousseau et Dumontpallier, Sur un procédé nouveau, qui permettrait de connaître les urines glycosuriques. L'Union médic. No. 39. 1863.

[2] Mauvezin, C., De la teinture d'iode comme un moyen de diagnostic des urines glycosuriques. L'Union médic. No. 43. 1863.

[3] Corvisart, L., Sur la réaction de la teinture d'iode en présence des urines glycosuriques; action distincte de l'acide urique. L'Union médic. No. 43. 1863.

[4] Terreil, De la décoloration de la teinture d'iode par les urines. Gaz. des Hôp. No. 63. 1863.

damals bekannten Substanzen des Harns einzeln untersuchte, schrieb diese Eigenschaft nur dem harnsauren Ammoniak zu, das, an sich in Wasser fast unlöslich, mit Jod eine sehr leicht lösliche Verbindung eingehen sollte. Wie alle übrigen französischen Autoren, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigten, berechnete auch er nur die sofort vom Harn absorbierte Jodmenge, ohne den Harn längere Zeit mit überschüssigem Jod stehen zu lassen. Die höchsten von ihm angegebenen Zahlen betreffen den Harn eines Phthisikers, von dem 1 Liter 2,5376 g J entfärbte. Die kleinste Menge Jod absorbierte der Harn eines mit Bright'scher Nierenkrankheit behafteten Patienten, 1 Liter dieses Harns entfärbte nur 0,5551 g J.

Bald kamen auch Trousseau und Dumontpallier[1] auf Grund weiterer Beobachtungen von ihren früheren Behauptungen zurück, und in rascher Folge wuchs nun unter den französichen Ärzten die Litteratur über diesen Gegenstand. Dechambre[2] fand, dass normaler Harn Jodtinktur entfärbe, eine reine Traubenzuckerlösung dagegen nicht, und dass mit Krümelzucker und Stärkemehl versetzter Harn nicht weniger Jodtinktur als der frische Harn entfärbe. Ferner gab er an, dass diabetischer Harn bald mehr, bald weniger als normaler Harn durch Jodtinktur entfärbt werde. Fast dieselben Beobachtungen machte Coulier,[3] Castain[4] und Gubler.[5] Letzterer hob

---

[1] Trousseau et Dumontpallier, De l'action décolorante des urines glycosuriques sur la teinture d'iode. Gaz. hebd. No. 16. 1863.

[2] Dechambre, A., Note sur la décoloration des urines par la teinture d'iode. Gaz. hebd. X. 16, 17, 18. 1863.

[3] Coulier, Expér. sur le nouveau réaction de MM. Trousseau et Dumontpallier. Gaz. hebd. 18. 1863.

[4] Castain, Note sur l'action de l'iode et du brome en présence de l'acide urique, de l'urate d'ammonique et de l'ammonique des urines. L'Union méd. No. 58. 1863.

[5] Gubler, Gaz. des Hôp. No. 63. 1863.

ferner hervor, dass die Entfärbung dem Gehalte des Harns an festen Stoffen proportional, bei Plethorischen und Fieberkranken also stärker, als bei Anämischen sei. Auch schien es Gubler, dass die Gegenwart von Alkali die Einwirkung des Jod begünstige. Dechambre und Delpech,[1] die weitgehende quantitative Untersuchungen anstellten, fanden weiterhin, dass Harnstoff, Milchsäure, milchsaures Natron, phosphorsaures Natron, Magnesia und Chlornatrium sich indifferent verhielten, während doppeltkohlensaures Natron, Salmiak, phosphorsaures Natron und Ammoniak sehr wenig entfärbten. Harnsaures Ammoniak entfärbte besser als harnsaures Natron, dieses besser als Harnsäure. Auch schwefelsaures Kalium sollte entfärben. Weiter beobachteten diese Autoren, dass der Harn von Fleisch fressenden Tieren sehr energisch, der von Pflanzenfressern dagegen wenig oder gar kein Jod entfärbe.

Nach Petit,[2] Dechambre und Delpech[1] entfärbt der Harnstoff ebenfalls die Jodtinktur nicht, nach Castain[3] höchstens sehr langsam und schwach. Das Verhalten noch anderer Harnbestandteile, wie Kreatin und Kreatinin, haben Dechambre und Delpech[1] durch einige Experimente zu ermitteln gesucht, die ein sicheres Resultat nicht gehabt zu haben scheinen.[4]

Lange Zeit hindurch bringt dann, soweit mir bekannt, die Litteratur nichts Neues über das Verhalten des Jods

---

[1] Dechambre, A., Note sur la décoloration des urines par la teinture d'iode. Gaz. hebd. X. 16, 17, 18. 1863.

[2] Petit, A., Note sur l'observation de MM. Trousseau et Dumontpallier. L'Union médic. No. 51. 1863.

[3] Castain, Note sur l'action de l'iode et du brome en présence de l'acide urique, de l'urate d'ammonique et de l'ammonique des urines. L'Union méd. No. 58. 1863.

[4] Vorstehende Angaben entnahm ich dem Artikel der Gazette des Hôpitaux No. 63, Jhrg. 1863 „De la décoloration de la teinture d'iode par les urines" und in Ermangelung der übrigen Originalien Schmidt's Jahrbüchern der in- und ausländischen gesammten Medicin, Jhrg. 1863, Bd. 120, No. 1, p. 13—16.

zum Harn, erst in neuerer Zeit sind diese Fragen wieder erörtert von Jolles und im Anschluss daran von Raphael.

In der Arbeit von Jolles[1] begegnen wir zuerst dem Ausdruck „Jodzahl des Harns“ und zwar versteht Jolles darunter diejenige Zahl, welche angiebt, wieviel Gramm Jod von 100 g Trockensubstanz des Harns absorbiert werden. Die Versuchsanordnung nach Jolles unterscheidet sich zunächst von der der früheren Autoren dadurch, dass er nicht sofort die Menge des entfärbten Jods feststellt, sondern den mit einer gewissen Menge Jodlösung versetzten Harn 18 Stunden lang stehen lässt und erst nach Ablauf dieser Zeit, in der die Reaktion beendet sein soll, die Menge des absorbierten Jods bestimmt. Genauer werde ich auf die Methode nach Jolles weiter unten bei Besprechung meiner eigenen Versuche eingehen. Jolles untersuchte die im Harn vorkommenden Substanzen auf ihre Absorption hin und fand, dass vor allem die Harnsäure und in geringem Masse auch die Harnfarbstoffe, namentlich Urobilin, und die Körper der aromatischen Fäulnisprodukte, namentlich Phenole, Jod absorbieren. Die im Harn vorkommenden Eiweissstoffe, Albumin, Globulin, Pepton, Propepton etc., nehmen an der Jodabsorption nach Jolles nicht teil, dagegen besitzen die weissen Blutkörperchen vermöge ihrer alkalischen Reaktion ein Jodabsorptionsvermögen. Von Kreatin und Kreatinin erwähnt er nichts. Bei nicht kompliziertem Diabetes mellitus ist nach Jolles die Jodzahl stets vermindert, da in diesen Harnen die Harnsäure und die aromatischen Fäulnisprodukte in geringerer Menge vorhanden sind. Die Jodzahl für solche nicht komplizierten diabetischen Harne beträgt nach Jolles 2,3 — 3,6, die Jodzahl für normale Menschenharne dagegen 4,0 — 5,5.

[1] Jolles, A., Über die „Jodzahl“ der Harne und ihre Bedeutung für die Semiotik derselben. Wien. med. Wochenschrift No. 16, p. 450. 1890.

Kobert[1] möchte die Grenzen der physiologischen Schwankung der Jodzahl etwas weiter stecken. Die Eingabe von arzneilichen Dosen von Blausäure erhöht nach diesem Autor die Jodzahl des Harns wesentlich durch Entstehen von Jodcyan, welches mit Stärkekleister sich nicht bläut.

Auf Veranlassung von Professor Kobert stellte Raphael[2] gelegentlich seiner Versuche über Diuretika zugleich die Jodzahl nach Einnahme der verschiedensten Diuretika fest. Es schwankt nach Raphael dieselbe nach Einnehmen von Diuretika zwischen 7,03 und 10,85, die normale Jodzahl (nur 6 Beobachtungen an seinem eignen Harn) beträgt nach Raphael 4,78 — 6,93.

Vor Kurzem veröffentlichte Gerhardt,[3] anknüpfend an die Angaben von Trousseau und Dumontpallier, einen Artikel, in dem er auf Grund von Untersuchungen dreier diabetischer Harne zu dem Schluss kommt, dass der Urin einzelner Diabetiker ausser Zucker und Harnsäure noch andere Stoffe enthalten müsse, die ihm eine bis fünfmal stärkere Fähigkeit, Jod zu entfärben, verleihen, als dies dem Harn Gesunder gewöhnlich zukommt.

In den mir zur Verfügung stehenden Lehrbüchern der physiologischen Chemie von Bunge, Halliburton, Krüger, Hammarsten, Jaksch und Neumeister findet sich nichts über die Jod absorbierende Kraft des Harns bemerkt, ein Beweis dafür, wie wenig bis jetzt auf das Verhalten des Harns zum Jod aufmerksam gemacht worden ist.

Sind somit die Angaben über die Jodabsorption des Harns schon relativ gering, so findet man über eine

---

[1] Kobert, R., Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. p. 51. 1891.

[2] Raphael, A., Über die diuretische Wirkung einiger Mittel auf den Menschen. Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Bd. X. p. 149 — 153. 1894.

[3] Gerhardt, C., Deutsche Ärztezeitung, Heft 1, p. 2—3, 1899.

andere Fähigkeit desselben, nämlich die, Jod aus seinen Verbindungen abzuspalten, in der mir bekannten Litteratur überhaupt nichts, auch von Professor Kobert ist bisher nichts darüber veröffentlicht worden. Untersuchungen über diese scheinbar noch nicht festgestellte Eigenschaft des Harns sollen Gegenstand des zweiten Teils meiner Arbeit sein, während ich im ersten Teil derselben mich mit der Jodabsorption beschäftigen will.

I. Über Jodabsorption des Harns.

Ausführung der Versuche und Berechnung der Jodzahl.

Methodik.

Zu meinen Versuchen benutzte ich nach der Vorschrift von Jolles

1. $^1/_{10}$ Normaljodlösung,
2. $^1/_{10}$ Normalnatriumthiosulfatlösung,
3. Stärkelösung.

Gleich hier will ich bemerken, dass ich zunächst eine Jod-Jodkaliumlösung benutzte, später aber die Gefahr, hierdurch einen groben Fehler zu begehen, erkennend, mich nur einer alkoholischen Jodlösung bediente. Das Nähere hierüber wird später auseinandergesetzt werden. Die folgenden Tabellen beziehen sich sämmtlich auf Versuche mit alkoholischer Jodlösung.

Die Versuche wurden nun in folgender Weise ausgeführt:

Nach Bestimmung des spezifischen Gewichts mittels eines Urometers wurden der von 24 Stunden gesammelten Harnmenge 10 ccm entnommen und in eine durch einen Glasstöpsel geschlossene Flasche gethan. Hierzu setzte ich 10 ccm $^1/_{10}$ Normaljodlösung und liess die Flasche 24 Stunden im Dunkeln stehen. Nach Ablauf dieser Zeit stellte ich durch Titrieren mit $^1/_{10}$ Normalnatriumthiosulfat-

lösung zunächst die Menge der vom Harn nicht absorbierten Jodlösung fest. Das Natriumthiosulfat besitzt bekanntlich stark jodbildende Eigenschaften, und zwar führt es freies Jod in das farblose Jodnatrium über nach der Formel

$$2\,Na_2S_2O_3 + 2\,J = 2\,NaJ + Na_2S_4O_6.$$

Als Indikator dient Stärkelösung, die mit freiem Jod eine tiefblaue Farbe giebt. Das Verschwinden der Blaufärbung zeigt also an, dass kein freies Jod mehr vorhanden, sondern alles durch Natriumthiosulfat zu Jodnatrium gebunden ist.

Meine Versuchsanordnung weicht von der Raphaelschen insofern ab, als dieser zur Bestimmung der absorbierten Jodmenge zunächst 10 ccm Natriumthiosulfat hinzusetzte und dann nach Zusatz von Stärkelösung mit Jod zurücktitrierte. Mir schien das Jolles'sche Verfahren einfacher. Natürlich sind die durch beide Methoden gewonnenen Resultate die gleichen.

Den weiteren Verlauf der Berechnung möge folgendes Beispiel erläutern:

Normaler Menschenharn.

24stündige Menge: 1490 ccm, spezifisches Gewicht: 1024,5

Titrierung von 42,5
bis 48,8 } abgelesen von der graduierten Bürette.

Die Differenz 6,3 ist also die bei der Titrierung verbrauchte $^1/_{10}$ Normalnatriumthiosulfatlösung.

Da 10 ccm $^1/_{10}$ Normalnatriumthiosulfatlösung 10 ccm $^1/_{10}$ Normaljodlösung entsprechen, so ist also von den zum Harn hinzugesetzten 10 ccm $^1/_{10}$ Normaljodlösung $10 - 6{,}3 = 3{,}7$ ccm absorbiert worden.

1 Liter Normaljodlösung enthält 127 g J
1 „ $^1/_{10}$ „ „ 12,7 g J

10 ccm Harn absorbierten 3,7 ccm $^1/_{10}$ Normaljodlösung = $3{,}7 \times 12{,}7$ mg J.

1 Liter Harn absorbiert demnach $3{,}7 \times 12{,}7$ dg J

$3{,}7 \times 12{,}7 = 46{,}89$ dg J $= 4{,}689$ g J.

Also absorbiert 1 Liter dieses Harns 4,689 g J.

Begriff der Jodzahl.

Das auf diese Weise gewonnene Resultat scheint mir so einfach und verständlich zu sein, dass ich hierfür in erster Linie den Ausdruck „Jodzahl“ gebrauchen möchte. Auch der in der physiologischen Chemie weniger Bewanderte kann sich bei den hier gegebenen Grössen, 1 Liter Harn und einige Gramm Jod, leicht eine Vorstellung von der absorbierenden Kraft des Harns machen, während mir dies bei der Jodzahl nach Jolles, welche angiebt, wieviel Jod von 100 g Trockensubstanz des Harns absorbiert werden, nicht in gleichem Masse der Fall zu sein scheint. „100 g Trockensubstanz des Harns“ ist immerhin ein Begriff, der doch wohl nur dem Geübteren sofort eine richtige Vorstellung von der Grösse der Jodabsorption des Harns zu geben vermag. Gerade für den Fall, dass die Bestimmung der Jodzahl einmal eine grössere klinische Bedeutung gewinnen sollte, scheint mir die Feststellung der Jodzahl pro Liter oder für die 24stündige Harnmenge einfacher und bequemer.

Um nun die Jodzahl nach Jolles bestimmen zu können, muss man zunächst noch die Trockensubstanz des Harns berechnen. Diese Berechnung der Trockensubstanz für 1 Liter Harn geschieht am Einfachsten durch ein von Häser angegebenes Verfahren, indem man die beiden letzten Ziffern des spezifischen Gewichts des Harns mit 2,33, dem sog. Häser'schen Koeffizienten, multipliziert.

In dem eben angeführten Beispiel also, wo das spezifische Gewicht 1024,5 betrug: $24{,}5 \times 2{,}33 = 57{,}085$.

1 Liter dieses Harns enthält demnach 57,085 g Trockensubstanz.

Die von 100 g Trockensubstanz absorbierte Jodmenge findet man dann nach der Gleichung:

$$57{,}085 : 4{,}687 = 100 : x$$

$$\text{oder } x = \frac{4{,}687 \cdot 100}{57{,}085} = 8{,}211.$$

Die Jodzahl nach Jolles beträgt also in diesem Falle **8,211.**

Eigenschaften der Jod absorbierenden Substanzen des Harns.

Bevor ich die einzelnen bei der Jodabsorption etwa in Betracht kommenden Stoffe des Harns untersuchte, stellte ich, um mich näher über die Eigenschaften der Jod absorbierenden Substanzen zu orientieren, folgende Versuche an:

Nachdem 10 ccm Harn in der gewöhnlichen Weise mit Jod versetzt waren, liess ich 100 ccm desselben Harns mehrere Stunden lang auf dem Wasserbade kochen. Der Harn wurde dann wieder durch Zusatz von Wasser auf das Anfangsvolumen gebracht und, nachdem er abgekühlt war, 10 ccm desselben mit Jod versetzt. Bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Titrierung zeigte es sich, dass der ungekochte Harn dieselbe Jodmenge wie der gekochte absorbiert hatte. Dieser Versuch, der sowohl mit Menschen- wie mit Hundeharn mehrmals wiederholt wurde, beweist also, dass die Jod absorbierenden Substanzen durch Kochen nicht zerstört werden.

Erwärmte oder kochte ich dagegen den Harn nach Ansäuern mit Schwefelsäure, so wurde fast um die Hälfte weniger Jod als vom normalen nicht angesäuerten und gekochten Harn absorbiert. Kochen oder auch nur Erwärmen mit Schwefelsäure zerstört also einen Teil der Jod absorbierenden Substanzen. Weiter konnte ich nachweisen, dass Zusatz von Schwefelsäure zum Harn auch ohne Erwärmen ebenfalls die Reaktion stört. Essigsäure vernichtete die Jod absorbierenden Substanzen nicht, sondern wirkte im Gegenteil Jod bindend.

Ferner wurde eine Portion Harn, dessen Jodabsorptionsvermögen nebenher bestimmt wurde, mit überschüssigem neutralem Bleiacetat gefällt. Das Filtrat wurde dann mit Schwefelsäure und phosphorsaurem Natron von dem ihm anhaftenden Blei befreit und, nachdem es auf das

Anfangsvolumen des Harns zurückgebracht war, 10 ccm in der üblichen Weise angesetzt. Dasselbe geschah mit dem durch Schwefelsäure zersetzten Bleiniederschlag. Das Resultat mehrerer derartiger Versuche war, dass sowohl das Filtrat als auch der zersetzte Bleiniederschlag eine geringe Menge Jod absorbieren, während der grösste Teil der Jod absorbierenden Substanzen bei den nötigen Manipulationen verschwindet. Man kann aus diesen Versuchen also nur schliessen, dass das Jodabsorptionsvermögen des Harns auf der Anwesenheit verschiedener Körper beruht, von denen ein Teil durch Bleiacetat gefällt wird, ein anderer Teil ins Filtrat übergeht und ein dritter Teil wahrscheinlich durch den Prozess der Fällung oder den der Zersetzung des Bleiniederschlages zerstört wird.

Versuche über das Verhalten einiger normaler Harnbestandteile zu Jod.

In den nun folgenden Versuchen beschäftigte ich mich mit der Einwirkung einzelner im Harn vorkommender Substanzen auf die Jodabsorption.

Versuche mit Harnstofflösungen ergaben stets ein negatives Resultat. Der Harnstoff absorbierte auch nach 24 Stunden nichts von der hinzugefügten Jodlösung. Er diente mir daher in den folgenden Versuchen mit Harnsäure lediglich als Lösungsmittel für dieselbe.

Die Prüfung der Einwirkung der Harnsäure geschah auf die Weise, dass ich zu 10 ccm destillierten Wassers 0,214 g Harnstoff und 0,005 g ziemlich aber nicht völlig reiner Harnsäure hinzufügte. Auf die Gesammtmenge Harn in 24 Stunden berechnet, entsprechen diese Zahlen einer 24stündigen Ausscheidung von ca. 30 g Harnstoff und 0,7 g Harnsäure, wie sie z. B. von Hammarsten

als Norm angegeben wird. Eine etwas höhere Zahl wird von Herxheimer[1] angegeben, der im Durchschnitt 0,82 g für den Normalmenschen fand. Die Jodzahl pro Liter dieser dem normalen Harn entsprechenden Harnsäurelösung schwankte in den ersten 5 Versuchen zwischen 1,016 und 2,032. Die erhebliche Abweichung dieser beiden Zahlen von einander erkläre ich mir dadurch, dass entweder die ungenügende Reinheit oder die ungenügende Löslichkeit Differenzen bedingte. Dass in der That auf den Grad der Löslichkeit der Harnsäure viel ankommt, zeigten mir Versuche mit reiner von der Firma Merck in Darmstadt bezogener Harnsäure. Die Jodzahl pro Liter dieser selbst in Harnstofflösung nicht genügend löslichen Harnsäure betrug nur 0,762. Ich glaube desshalb nicht fehl zu gehen in der Annahme, dass die im Harn meist vollkommen gelöste Harnsäure eine bedeutend höhere Jodzahl hat, als die eben erwähnten unvollkommenen künstlichen Harnsäurelösungen.

Da der Harnstoff die reine Harnsäure nicht genügend zu lösen vermochte, musste ich mich nunmehr nach anderen Lösungsmitteln umsehen. Einige Versuche mit phosphorsaurem Natron fielen ungünstig aus. Ebenso hatte verdünnte Formalinlösung keinen genügend lösenden Einfluss, besser dagegen war die Einwirkung einer konzentrierten Formalinlösung.

Glycerin besitzt entgegen den Angaben der Litteratur kein nennenswertes Lösungsvermögen für Harnsäure. Die als harnsäurelösend empfohlenen Präparate Urotropin, Urosin, Lysidin etc. habe ich nicht untersucht, da ich sie nicht nötig hatte. Ein ausgezeichnetes Lösungsmittel fand ich nämlich in dem Piperazin, mit dem ich eine wasserklare Harnsäurelösung erzielte. Natürlich musste ich die auf diese Weise hergestellte

[1] Herxheimer, Wieviel Harnsäure scheidet der Normalmensch täglich aus? Berl. Kl. Wochenschr. 1897. p. 423.

Lösung vor dem Gebrauch ansäuern, da Piperazin eine starke Base ist. Wohlgemerkt löst Piperazin die Harnsäure nur bei Abwesenheit von Kochsalz gut; bei meinen Versuchen war dies aber auch thatsächlich nicht vorhanden, da ich immer mit ausgefällter Harnsäure zu thun hatte.

Die mit Piperazin gänzlich gelöste Harnsäure in der oben angegebenen Konzentration gab nun in der That eine höhere Jodzahl, nämlich eine, die pro Liter zwischen 1,27 und 1,65 schwankte.

Von noch grösserem Interesse war es mir nun auch, die aus dem Harn gewonnene Harnsäure auf ihre Absorption hin zu prüfen. Zu diesem Zwecke befreite ich nach dem von Hopkins[1] angegebenen und von Wörner[2] verbesserten Verfahren zur Bestimmung der Harnsäure eine Anzahl normaler Harne durch Hinzufügen von Salmiak von ihrer Harnsäure. Zu 150 ccm Harn fügte ich 30 g Chlorammonium, erwärmte die Mischung und liess sie 1—2 Stunden lang stehen. Sodann filtrierte ich und erhielt auf dem Filter einen Niederschlag von Ammonurat. Der Niederschlag wurde mit Piperazinlösung möglichst gründlich ausgewaschen, mit einigen Tropfen Essigsäure angesäuert und, nachdem er auf das Volumen des benutzten Harns gebracht war, in der gewöhnlichen Weise angesetzt. Das Filtrat wurde ebenfalls auf seine Absorption hin geprüft. Ein grosser Vorteil dieser Methode war, dass durch den Prozess nichts von den Jod absorbierenden Substanzen zerstört wurde, denn das Filtrat und der wieder gelöste Niederschlag absorbierten zusammen fast genau soviel wie der unveränderte Harn.

[1] Hopkins, Proc. of the Lond. roy. Soc. 52, 93, 1892.

[2] Wörner, E., Ein einfaches Verfahren zur Bestimmung der Harnsäure auf Grund der Fällung als Ammonurat. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chem. Bd. XXIX. Heft I. p. 70 etc. 1900.

Die nachstehend angegebenen Zahlen geben die von 10 ccm Harn absorbierte Menge $^1/_{10}$-Normaljodlösung an.

Die mittels dieser Methode gewonnenen Resultate sind darnach folgende:

Bezeichnung des Harns.	I. Der unveränderte Harn absorbierte	II. Der von Harnsäure befreite Harn absorbierte	III. Die Harnsäurelösung absorbierte	IV. Summa von II. und III.
Normaler Harn No. 1	5,0	3,2	1,8	5,0
„ „ „	4,5	3,0	1,5	4,5
Normaler Harn No. 4	4,8	3,2	1,6	4,8
Normaler Harn No. 5	3,8	2,2	1,3	3,5
Leukämischer Harn	6,7	3,8	2,5	6,3

Auf die Bedeutung dieser Zahlen werde ich später noch einmal zurückkommen. Die übrigen Purinstoffe des Harns standen mir nicht zur Verfügung, so dass ich über ihr Absorptionsvermögen für Jod nichts aussagen kann. Aber selbst wenn dasselbe ein relativ hohes sein sollte, dürfte es absolut gerechnet wohl nur sehr klein sein, da sie ja nur in sehr geringen Mengen im Harn vorkommen.

Über das Kreatinin habe ich in der Litteratur nirgends bestimmte Angaben gefunden, doch war es a priori nicht unwahrscheinlich, dass dasselbe Jod absorbieren kann. Aber meine Versuche, die ich mit reinem von E. Merck bezogenen Kreatinin anstellte, zeigten, dass keine Spur Jod von demselben absorbiert wurde, weder sofort noch nach 24 Stunden.

Sehr interessant und bisher jedenfalls noch nicht untersucht war das Verhalten des **Rhodans.** Ausgehend von der später zu erwähnenden Thatsache, dass das im Harn vorkommende Rhodan Jod abspaltet, prüfte ich dasselbe auch auf Jodabsorption. In mehrmaligen Versuchen stellte sich hierbei heraus, dass eine Rhodanlösung, die dem Gehalt des Harns an Rhodan

entspricht, in der That kleine Mengen Jod absorbiert. Die Jodzahl pro Liter für Rhodan würde 0,381 sein, wenn man den Angaben **Bunge's,** $4 \times 0{,}381$ dagegen, wenn man den Angaben **Munk's** folgt. Nach G. Bunge enthält nämlich 1 Liter Menschenharn 0,02 Rhodan, während J. Munk 0,08 angiebt.

Näher werde ich noch im zweiten Teil dieser Arbeit auf das Rhodan einzugehen haben, da es bei der Jodabspaltung eine weit wichtigere Rolle als bei der Jodabsorption zu spielen scheint.

Versuche mit Hippursäure, die aus theoretischen Gründen angezeigt waren, zeigten, dass diese gepaarte Säure kein Jod absorbiert. Die übrigen gepaarten Säuren standen mir nicht zur Verfügung.

Oxalsäure und Milchsäure wirkten nicht absorbierend.

Ebenso ergaben meine Versuche mit schwefelsaurem Kali, dass nach Dechambre und Delpech Jodlösung entfärben soll, dass dieses Salz, wie ich übrigens auch von vornherein erwartet hatte, kein Jod absorbiert.

Die Resultate meiner Untersuchungen an normalem Menschen- und Hundeharn, sowie an pathologischen Harnen habe ich im Folgenden in Tabellenform aufgestellt, zu denen ich weiterhin noch einzelne notwendige Erläuterungen geben werde.

Die erste Tabelle betrifft meinen eigenen Harn, und zwar habe ich denselben anfangs eine längere Zeit hindurch täglich beobachtet, in den folgenden Monaten dagegen nur einzelne Untersuchungen angestellt. An den Versuchstagen habe ich möglichst täglich dieselben Mengen Flüssigkeit zu mir genommen und mir dieselbe Bewegung gemacht, dagegen feste Nahrung nach Belieben aufgenommen.

Tabellen über die Jodzahl normaler Menschenharne.

Normaler Menschenharn No. 1.

Datum.	Menge des Harns in 24 Stunden.	Von 10 ccm Harn absorbierte $^1/_{10}$ Normal-jodlösung.	Spezifisches Gewicht des Harns.	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz.	Jodzahl pro Liter.	Jodzahl pro 2stündige Menge.	Jodzahl nach Jolles.
17.X. 1899	1490	4,7	1024,5	57,085	5,969	8,894	10,456
18. „	1600	4,4	1025	58,25	5,588	8,941	9,586
19. „	1410	4,9	1026	60,58	6,223	8,789	10,272
20. „	1610	3,6	1024	55,92	4,572	7,361	8,176
21. „	1400	4,75	1024,5	57,085	6,033	8,446	10,568
22. „	1620	3,6	1019,5	45,43	4,318	6,995	9,523
24. „	1600	4,5	1024	55,92	5,715	9,144	10,219
25. „	1550	4,3	1024	55,92	5,461	8,465	9,765
27. „	1450	4,2	1024	55,92	5,334	7,734	9,538
28. „	1450	4,1	1023	53,59	5,207	7,55	9,716
30. „	1450	4,5	1020	46,60	5,715	8,287	12,26
8. XI.	1600	3,5	1018	41,94	4,445	7,112	10,598
9. „	1700	3,8	1017	39,61	4,826	8,204	12,184
10. „	1400	4,7	1024	55,92	5,957	8,34	10,616
4. I. 1900	1300	4,5	1020	46,60	5,715	7,43	12,264
5. „	1400	4,3	1023	53,59	5,461	7,645	10,19
6. „	1500	3,5	1020	46,60	4,445	6,668	9,539
11. „	1880	2,8	1014	32,62	3,556	6,685	10,901
7. II.	1300	4,3	1022	51,26	5,461	7,099	10,673
14. „	1500	4,4	1027	62,91	5,588	8,382	8,881
20. „	1000	5,0	1026	60,58	6,25	6,25	10,317
22. „	1050	4,5	1025	58,25	5,715	6,0	9,811

Während ich sonst an allen Versuchstagen regelmässig eine recht hohe Jodzahl meines Harns erhielt, die in gewissen nicht allzu entfernt liegenden Grenzen schwankte, erzielte ich nur ein einziges Mal eine von diesen Zahlen

bedeutend abweichende sehr kleine Jodzahl. Ich hatte an dem Tage, dem dieser Harn entstammte, aussergewöhnlich wenig Fleisch zu mir genommen, während ich sonst ziemlich reichlich animalische Nahrung aufnehme. Meine Vermutung, dass dieser Umstand die Ursache für die Kleinheit der Jodzahl sein möchte, wurde durch die später zu erwähnenden Versuche am Hund vollkommen bestätigt.

Die an dem betreffenden Tage erhaltenen Zahlen sind folgende:

Datum.	Menge des Harns in 24 Stunden.	Von 10 ccm Harn absorbierte $^1/_{10}$ Normaljodlösung.	Spezifisches Gewicht des Harns.	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz.	Jodzahl pro Liter.	Jodzahl pro 24stündige Menge.	Jodzahl nach Jolles.
26.X.1899	1200	1,8	1027	62,91	2,286	2,743	3,633

Damit ist bewiesen, dass der Fleischgenuss die Jodzahl sehr wesentlich beeinflusst: je weniger Fleisch genossen wird, desto kleiner die Jodzahl. Auf Null sinkt sie aber selbst bei völliger Fleischenthaltung bei mir nicht.

Normaler Harn No. 2.

20.X.1899	1520	3,0	1018	41,94	3,81	5,791	9,084
21.X.	1920	2,7	1013,5	31,455	3,429	6,484	10,90
25.X.	1370	4,3	1019	44,27	5,481	7,509	12,38

Normaler Harn No. 3.

23.X.1899	850	3,4	1023	53,59	4,318	3,670	7,767
30.X.	900	4,3	1023	53,59	5,461	4,915	10,19
8.XI.	950	3,2	1017	39,61	4,064	3,861	10,26

Normaler Harn No. 4.

15.II.1900	650	4,8	1030	69,90	6,096	3,959	8,721

Normaler Harn No. 5.

Datum.	Menge des Harns in 24 Stunden.	Von 10 ccm Harn absorbierte $^1/_{10}$ Normal-jodlösung.	Spezifisches Gewicht des Harns.	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz.	Jodzahl pro Liter.	Jodzahl pro 24stündige Menge.	Jodzahl nach Jolles.
19.II.1900	700	3,8	1024	55,92	4,826	3,378	8,631

Normaler Harn No. 6.

20.II.1900	1000	2,5	1015	34,95	3,175	3,175	9,082

Es schwankt also nach meinen Untersuchungen an normalen Harnen die Jodzahl pro Liter zwischen 3,175 und 6,25.

Die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge zwischen 3,175 und 9,144.

Die Jodzahl nach Jolles zwischen 7,767 und 12,38.

Diese von mir gefundenen Jodzahlen normaler Menschenharne scheinen auf den ersten Blick in einem grossen Missverhältnis zu den von Jolles und Raphael angegebenen Zahlen zu stehen. Doch in der That ist dem nur scheinbar so. Die Hauptursache der Differenz beruht nämlich darauf, dass beide Autoren — wie auch ich im Anfang, bevor ich den Fehler bemerkte — jedenfalls Jod-Jodkalilösung statt alkoholischer Jodlösung benutzten. Bei Benutzung der ersteren Lösung erhält man nun aber ganz beträchtlich kleinere Zahlen aus einem Grunde, den ich im Anfang des 2. Teils dieser Arbeit genau auseinandersetzen werde.

Wenn auch nach Abzug dieses Fehlers meine Zahlen noch etwas grössere Schwankungen zeigen als die der früheren Autoren, so bestätigt eben dieses die Ver-

mutung Koberts,[1] dass die Jodzahl normaler Harne innerhalb weiterer Grenzen schwanken kann, als Jolles meint.

Genügt die Jod absorbierende Kraft der Harnsäure und des Rhodans im Harn zur Erklärung der Jodzahl des Harns?

Eine überaus wichtige Frage, die ich mir jetzt vorzulegen hatte, war die, ob das alleinige Vorhandensein der Harnsäure und des Rhodans als Jod absorbierende Substanzen genüge, um die Grösse der Jodzahl des Harns zu erklären. Die Harnsäure absorbierte, wie meine Versuche durch Ausfällung mit Salmiak lehrten, in fast allen Fällen ungefähr $^1/_3$ des insgesammt absorbierten Jods, das Rhodan dagegen kann, auch wenn ich die grösste für das Vorkommen derselben im Harn angegebene Zahl nach Munk annehme, höchstens 1,524 g J pro Liter Harn absorbieren.

Greife ich nun, um diese Thatsachen auf den Harn anzuwenden, einige Beispiele aus den vorstehenden Tabellen heraus, so ergiebt sich mit Hülfe der eben genannten Zahlen Folgendes:

Datum.	Bezeichnung des Harns.	Jodzahl pro Liter.	Die Harnsäure absorbiert:	Das Rhodan absorbiert:	Demnach bleibt übrig:
20. X.	Harn No. I	4,572	1,524	1,524	1,524
10. XI.	„ „	5,957	1,989	1,524	2,444
22. II. 1900	„ „	6,25	2,08	1,524	2,646
20. X.	Harn No. II	3,881	1,27	1,524	1,016
30. X.	Harn No. III	5,461	1,82	1,524	2,117
19. II.	Harn No. V	4,826	1,605	1,524	1,697

[1] Kobert, R., Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. p. 51. 1891.

Diese Tabelle zeigt deutlich, dass die Harnsäure und das Rhodan in der Menge, wie sie im Harn vorkommen, nicht genügen, um die Grösse der Jodzahl des Harns zu erklären. Zweifellos müssen also im Harn ausser der Harnsäure und dem Rhodan noch andere Substanzen vorhanden sein, die Jod absorbierend wirken. Die Natur derselben festzustellen ist mir jedoch bisher leider nicht gelungen.

Tabellen über die Jodzahl von Harnen kranker Menschen.

Bei der Untersuchung der Harne von Kranken schwebte mir vor allem die Frage vor: Giebt es Krankheiten, in denen die Jodabsorption des Harns eine so grosse resp. so geringe wird, dass man schon darauf hin diagnostische Vermutungen hegen kann? Am meisten erörtert ist, wie die Litteratur zeigt, diese Frage an der Hand diabetischer Harne. Auch ich richtete daher hierauf in erster Linie mein Augenmerk.

Diabetische Harne.

Bezeichnung des Harns.	Gehalt an Zucker.	Harnmenge in 24 Stunden.	Von 10 ccm Harn absorbierte $^1/_{10}$ Normaljodlösung.	Spezifisches Gewicht des Harns.	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz.	Jodzahl		
						pro Liter.	pro 24stündige Menge.	nach Jolles.
Harn A.	$1^1/_4$ %	—	2,2	1013	30,29	2,794	—	9,224
„ B.	$^1/_4$ %	2400	2,9	1018	41,94	3,683	8,839	8,781
„ C.	1,9 %	2500	2,4	1020	48,93	3,048	7,62	6,226
„ D.	5,0 %	3000	3,1	1033	76,89	3,937	11,811	5,12
„ „	5,0 %	2300	2,9	1033	76,89	3,683	8,471	4,789
„ E.	1,0 %	5000	2,7	1016	37,38	3,429	17,147	9,173
„ F.	$1^1/_4$ %	1500	3,3	1025	58,25	4,191	6,286	7,194
„ G.	1,3 %	1750	2,5	1025	58,25	3,175	5,556	5,450
„ H.	$^1/_4$ %	2050	1,8	1011	25,63	2,286	4,684	8,919
„ J.	$3^1/_2$ %	2000	2,7	1027	62,91	3,429	6,858	5,451
„ K.	1,1 %	2000	6,0	1030	69,90	7,620	15,24	10,901

Die meisten von mir untersuchten diabetischen Harne zeigten also im Vergleich zu meinem Harn, in Uebereinstimmung mit den von Jolles angegebenen Resultaten, durchschnittlich eine kleinere Jodzahl (nach Jolles, sowie pro Liter) als der normale Harn; nur der mit K. bezeichnete Zuckerharn ergab eine auffallend hohe Jodzahl

Die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge war teilweise erhöht, ein Umstand, der natürlich auf die meist vermehrte Harnabsonderung der Diabetiker zurückzuführen ist.

Dass nun im Gegensatz zu den meisten meiner Zuckerharne auch diabetische Harne vorkommen, deren Jodzahl die normaler Harne beträchtlich übersteigt, beweist ausser dem Harn K. einerseits die oben erwähnte Arbeit Gerhardts[1] und andererseits eine vor Beginn dieser Arbeit gemachte Beobachtung Professor Koberts, wonach der Harn eines Diabetikers das eine Mal 13,38, das andere Mal 11,30 g J pro Liter absorbierte. Interessant ist es, dass ich bei einer nach 9 Monaten wiederholten Untersuchung desselben Harns nur 3,429 g J pro Liter absorbiert fand. Ähnlich ging es Professor Kobert bei der Untersuchung eines zweiten diabetischen Harns, der anfangs 12,5, nach 4 Wochen dagegen nur 2,1 g J pro Liter absorbierte. Diese allerdings nur auf den beiden eben erwähnten Beobachtungen beruhenden Thatsachen machen es demnach wahrscheinlich, dass die Jodzahl eines diabetischen Harns enormen Schwankungen unterworfen ist. Worauf dieser Unterschied beruht, vermag ich nicht anzugeben, dass aber jedenfalls der Zuckergehalt des Harns hierfür nicht massgebend ist, beweist der Umstand, dass im 1. Fall die hohe Jodzahl einem geringen, die niedrige Jodzahl einem hohen Zuckergehalt des Harns entsprach, während sich der 2. Fall gerade umgekehrt verhielt.

[1] Gerhardt, C., Deutsche Ärztezeitung, Heft 1, p. 2—3, 1899.

Da ich unter den von mir untersuchten 10 verschiedenen diabetischen Harnen nur ein einziges Mal einen solchen mit erhöhter Jodzahl fand, so bin ich wohl berechtigt, daraus zu schliessen, dass das letztere Vorkommen bedeutend seltener ist. Die Jodzahl der diabetischen Harne ist also nach meinen Untersuchungen im Allgemeinen kleiner als die normaler Harne, doch scheinen sie in einzelnen Fällen gerade eine besonders grosse Jodzahl zu erreichen. Leider fehlte es mir an Zeit und genügendem Material, um auf diese interessanten Verhältnisse noch genauer einzugehen.

Harne von Kranken mit verschiedenen Krankheiten.

Ich lasse auch hier zunächst die Tabelle folgen, um am Schluss derselben dann die nötigen Erklärungen zu geben. Da mir bei den meisten Harnen der folgenden Tabelle die Menge der 24stündigen Harnabsonderung unbekannt war, lasse ich hier die Bestimmung der Jodzahl pro 24stündige Harnmenge fort.

Datum.	Krankheit.	Harnmenge in 24 Stunden.	Von 10 ccm Harn absorbierte $^1/_{10}$ Normaljodlösung.	Spezifisches Gewicht des Harns.	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz.	Jodzahl pro Liter.	Jodzahl nach Jolles.
22. X. 99	Arthritis urica?	—	2,35	1009	20,95	2,982	14,243
24. X. 99	„ „	—	2,2	1008,5	19,80	2,794	14,06
23. X. 99	Arthritis urica?	—	4,2	1021	48,93	5,334	10,901
24. I. 1900	Arthritis urica	—	3,7	1017	39,61	4,687	11,832
15. II. 1900	Schwere Leukämie (1 Tag vor dem Tode)	600	6,7	1018	41,94	8,509	20,288
5. II. 1900	Nephritis	1000	3,8	1020	48,93	4,826	9,863
5. II. 1900	Typhus abd.	Nachtharn	2,2	1014	32,62	2,794	8,565
7. II. 1900	Gelenkrheumatismus mit Pleuritis	—	1,6	1012	27,96	2,032	7,266
27. X. 99.	Tuberkulose (Kind)	1230	2,3	1014	32,62	2,921	8,954

Die Arthritis urica musste bei der wichtigen Rolle, welche die Harnsäure bei der Jodabsorption des Harns spielt, schon aus theoretischen Gründen ein besonderes Interesse bieten. In der That habe ich denn auch bei keinem normalen Harn eine derartig hohe Jodzahl nach Jolles wie in den ersten beiden Fällen der vorstehenden Tabelle, die von einem der Arthritis urica stark verdächtigen Patienten stammen, gefunden. Auch bei den beiden folgenden Fällen von Arthritis urica geht die Grösse der Jodzahl über das gewöhnliche Mittelmass hinaus. Man darf also vermuten, dass bei der Arthritis urica die Jodzahl nach Jolles wenigstens zeitweise erhöht ist. Um sichere Behauptungen hiefür aufstellen zu können, fehlt es mir natürlich an der genügenden Zahl von Beobachtungen.

Ganz besonders interessante Verhältnisse bot der Harn eines an schwerer Leukämie erkrankten Patienten, der bereits am Tage nach meiner Untersuchung starb. Bei keinem der von mir untersuchten Menschen- und Tierharne fand ich eine annähernd so hohe Jodzahl, wie bei diesem leukämischen Harn. Der Befund ist zu charakteristisch, um als zufällig gelten zu können; leider war es der einzige derartige Fall, der mir zur Verfügung stand.

Die Erklärung der hohen Jodzahl des leukämischen Harns zu geben, ist nicht schwer. Wir wissen, dass bei der enorm vermehrten Menge von Leukocyten, welche solche Patienten (und auch gerade unserer) im Blute haben, auch fortwährend sehr viele Leukocyten zu Grunde gehen. Dabei entstehen sehr reichliche Mengen von Purinsubstanzen, unter diesen auch Harnsäure, und dadurch wird eben die Jodzahl bedeutend erhöht.

Die übrigen Harne dieser Gruppe bieten zwar einerseits keine Besonderheiten dar, doch kann ich auch andererseits wiederum, da ich von jeder der verzeichneten Krankheiten nur einen Harn untersuchte, nicht rundweg

sagen, dass dieselben in ihrem Verhalten zum Jod kein vom normalen Harn abweichendes Verhalten zeigen.

Tabelle über die Jodzahl des Hundeharns.

Die folgende Tabelle dürfte insofern einiges Interesse beanspruchen, als sie zeigt, in welchen weiten Grenzen die Jodzahl des Harns auch bei völlig sich gleich bleibender Nahrung und gleichen äusseren Verhältnissen sich bewegt. Die Versuche wurden vorgenommen am Harn eines Hundes, der, in einem Käfig eingesperrt, schon seit Jahren täglich dieselbe Menge Fleisch (Rinderpansen), dagegen keine Vegetabilien und keine Flüssigkeit bekommt und sehr regelmässig seinen Harn entleert.

Datum.	Harnmenge in 24 Stunden.	Von 10 ccm Harn absorbierte $^1/_{10}$ Normaljodlösung.	Spezifisches Gewicht des Harns.	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz.	Jodzahl pro Liter.	Jodzahl pro 24stündige Harnmenge.	Jodzahl nach Jolles.
17. X. 99	1270	4,3	1019	44,27	5,461	6,935	12,332
18. X.	1290	3,7	1016	37,38	4,699	6,064	12,570
19. X.	1200	4,0	1015,5	36,115	5,08	6,094	14,066
20. X.	1340	3,6	1016,5	38,445	4,572	6,126	11,892
21. X.	1130	3,9	1013	30,29	4,953	5,597	16,345
22. X.	1020	4,0	1014	32,62	5,08	5,182	15,573
23. X.	1290	4,9	1020	46,60	6,223	8,027	13,354
24. X.	1210	4,0	1018	41,94	5,08	6,141	12,112
25. X.	1500	2,9	1012,5	29,125	3,683	5,525	12,611
26. X.	1200	3,3	1013	30,29	4,191	5,029	13,836
8. I. 1900	1320	3,8	1016	37,38	4,826	6,370	12,910
9. I.	1170	4,1	1019	44,27	5,202	6,086	11,750
10. I.	1300	3,6	1015	34,95	4,572	5,944	13,081

Untersuchungen desselben Hundeharns nach zeitweiliger reiner Brotnahrung

gaben folgende Resultate:

Datum.	Harnmenge in 24 Stunden.	Von 10 ccm Harn absorbierte $^1/_{10}$ Normaljodlösung.	Spezifisches Gewicht des Harns.	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz.	Jodzahl pro Liter.	Jodzahl pro 24stündige Harnmenge.	Jodzahl nach Jolles.
1. XI. 99	350	2,0	1030	69,90	2,54	0,889	3,633
12. I. 1900	290	3,8	1025	58,25	4,826	1,399	8,216
15. I.	490	4,3	1032	74,56	5,461	2,476	7,324
16. I.	450	5,0	1020	46,60	6,39	2,858	13,626

Im Hinblick auf die Erfahrung, die ich mit meinem Harn bei geringer Fleischnahrung gemacht hatte, liess ich nämlich demselben Hund an einigen Tagen kein Fleisch, sondern nur 500 g Brot geben. Das erste auf diese Weise gewonnene Resultat war sehr prägnant. Die Jodzahl des Hundes betrug, wie obige Tabelle zeigt, nach reiner Brotnahrung damals 0,889 pro 24stündige Harnmenge, 3,633 nach Jolles, während dieselbe nach reiner Fleischnahrung von 5,029 bis 8,027 pro 24stündige Harnmenge und von 11,75 — 16,345 nach Jolles schwankte. Den übrigen 3 Bestimmungen nach Brotnahrung kann ich nicht den gleichen Wert beimessen, da der Hund das Brot nicht alles nehmen wollte, Durchfall bekam und entschieden in seinem Allgemeinbefinden gestört war. Die relativ hohen Jodzahlen dieser 3 Beobachtungen erkläre ich mir dadurch, dass der Hund bei der ungenügenden Nahrungsaufnahme von den stickstoffhaltigen Substanzen seines eigenen Körpers zehren und daher auch Jod absorbierende Stoffe ausscheiden musste. Das anschaulichste Resultat giebt in der letzten Tabelle entschieden die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge, sie zeigt, dass wie bei mir so auch beim Hund Fleischentziehung die Jodzahl stark erniedrigt.

Die Jodzahl verschiedener Tierharne.

Von andern Fleisch fressenden Tieren untersuchte ich noch einen Katzenharn. Die Jodzahl desselben pro Liter betrug 5,969, pro 24stündige Harnmenge (90 ccm) 0,537, die Jodzahl nach Jolles 6,406.

Mit dem Harn von Pflanzenfressern erhielt ich folgende Resultate:

Die Jodzahl des Pferdeharns betrug pro Liter 2,667,
die Jodzahl nach Jolles 3,8,

Die Jodzahl des Kuhharns betrug pro Liter 4,318,
die Jodzahl nach Jolles 7,412,

Die Jodzahl des Kaninchenharns betrug pro Liter 3,556,
die Jodzahl nach Jolles 11,739.

Die 24stündige Harnmenge war bei diesen Harnen nicht festgestellt worden.

Dass auch die Jodzahl der Pflanzenfresser relativ hoch ist, braucht uns nicht zu wundern, da auch der Harn der Herbivoren stets Harnsäure enthält.

II. Über Jodabspaltung des Harns.

Unterschied in dem Verhalten der Jod-Jodkaliumlösung und der alkoholischen Jodlösung.

Nachdem ich eine Reihe von Versuchen mit $^1/_{10}$ Normaljodlösung, die mit Jodkalium hergestellt war, ausgeführt hatte, stellte ich daneben aus Gründen, auf welche mich Prof. Kobert hinwies, eine Anzahl von Versuchen mit alkoholischer $^1/_{10}$ Normaljodlösung an. Der Unterschied war auffallend. Es zeigte sich jedesmal bei der Titrierung, dass von demselben Harn — ich stellte sowohl mit Menschenharn als auch mit Hundeharn Versuche an — bei Zusatz von alkoholischer Jodlösung 1 ccm mehr absorbiert wurde als bei Zusatz von Jod-Jodkaliumlösung. Dieser Widerspruch war nur durch die Annahme zu erklären, dass im Harn gewisse Jod abspaltende Stoffe vorhanden sind, die das Jod aus dem Jodkalium frei machen. Durch die Absorption dieses abgespaltenen Jods erklärt es sich dann, dass von der hinzugefügten Jod-Jodkaliumlösung weniger freies Jod absorbiert wird, als von der alkoholischen Jodlösung, wo derartige Abspaltungen nicht eintreten können.

Jodabspaltung im Speichel.

Es gewinnt diese eben genannte Auffassung um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als eine derartige Jodabspaltung beim angesäuerten menschlichen Speichel sicher

nachgewiesen ist. Nach einigen Autoren, wie z. B. nach Binz[1], der sich ja mit dem Verhalten des Jods und seiner Verbindungen im Organismus eingehend beschäftigt hat, beruht diese Eigenschaft des Speichels auf dem Vorhandensein von Salzen der salpetrigen Säure. In Hoppe-Seylers physiologischer Chemie (1877) findet sich folgende hierauf bezügliche Stelle: „Schönbein (Journal f. prakt. Chem. Bd. 86 p. 151) beobachtete zuerst, dass der gemischte menschliche Speichel meist einen Körper enthält, der auf Jodwasserstoffzusatz wie salpetrigsaures Salz wirkt, indem solcher Speichel, mit sehr verdünnter Schwefelsäure angesäuert, jodkaliumhaltigen Stärkekleister blau färbt. Nach Schaer (Zeitschr. f. Biologie 1870, Bd. 6 p. 467) soll der Gehalt des Speichels an salpetriger Säure ungefähr im umgekehrten Verhältnis zum Schwefelcyangehalt stehen; ich (H-S) habe mich hiervon nicht überzeugen können. Die Schönbein'sche Reaktion tritt mit menschlichem Speichel fast immer sehr deutlich auf". Neumeister[2] erwähnt die Schönbein'sche Reaktion mit folgenden Worten: „Giebt man zu Speichel mit Schwefelsäure angesäuerten Jodkalium-Stärkekleister, so entsteht sehr häufig blaue Jodstärke. Aus dieser Reaktion scheint hervorzugehen, dass im Mundhöhlensekret salpetrige Säure vorhanden ist. Sie stammt nach Röhmann lediglich aus den mit der pflanzlichen Nahrung in den Körper gelangten Nitraten".

Peter Gries[3] hat jedoch die Anwesenheit der salpetrigen Säure schon 9 Jahre vor Neumeister im Speichel durch ein von ihm angegebenes sehr scharfes Reagens, das bei 63° schmelzende Metadiamidobenzol sicher nachgewiesen. Wir haben kein Recht, die Angabe

[1] Binz, Vorlesungen. Zweite Auflage.

[2] Neumeister, Physiol. Chemie 1897. p. 154.

[3] Gries, P., Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. 11. Jhrg. 1878. p. 625 u. 626.

eines so achtbaren Forschers wie Peter Gries, ohne Gegenbeweise beibringen zu können, in Zweifel zu ziehen. Sind sie aber richtig, so ist zu vermuten, dass diese salpetrige Säure auch im Harn sich wiederfindet, gerade so wie man auch den Rhodangehalt des Harns zumeist aus dem des Speichels herleitet.

Versuche über die Jodabspaltung des Harns.

Es galt nun zunächst die für den Speichel festgestellte Eigenschaft, Jod aus seinen Verbindungen frei zu machen, auch für den Harn nachzuweisen. Die zu diesem Zwecke zunächst mit Jodsäurelösung angestellten Versuche ergaben sämmtlich ein positives Resultat.

Folgende Versuche wurden angestellt und verschiedentlich wiederholt:

I. 10 ccm frisch gelassenen normalen menschlichen Harns wurden mit ca. 2 ccm gesättigter Jodsäurelösung versetzt; es trat sofort eine intensiv dunkelgelbe Färbung des vorher hellgelben Harns auf.

II. 10 ccm normalen menschlichen Harns vom Tage vorher wurden in der eben angegebenen Weise behandelt; es trat ebenfalls eine dunkelgelbe Färbung ein.

III. Zu beiden Harnportionen wurde gleich darauf etwas Stärkelösung gesetzt. Es trat in diesen Versuchen bei meinem eigenen Harn meist sofort, bei anderen normalen Harnen oft erst nach Hinzufügen einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure Blaufärbung auf.

IV. Zur Kontrolle fügte ich zu verdünnter Schwefelsäure Jodsäure und Stärkelösung. Eine Blaufärbung entstand nicht.

V. Zu einer mit Jodsäure versetzten Harnportion wurde erst nach $^1/_2$ Stunde Stärkelösung hinzugefügt. Eine Blaufärbung trat darauf hin nicht ein. Ich komme auf die Erklärung später.

VI. Zwei Reagenzgläser wurden zur Hälfte mit

Harn gefüllt. Die eine Portion wurde längere Zeit gekocht, die andere nicht. Nach Zusatz von Jodsäure und Stärkelösung trat bei beiden Proben sofort Blaufärbung ein. Der gekochte Harn war natürlich vorher wieder abgekühlt.

VII. Mit Schwefelsäure angesäuerter Harn wurde gekocht und, nachdem er wieder abgekühlt, mit Jodsäure und Stärke versetzt. Sofort trat intensive Blaufärbung ein.

VIII. Versuche mit Hunde-, Katzen und Pferdeharn gaben dieselben Reaktionen.

IX. Bei Kuh- und Kaninchenharn trat nach Zusatz von Jodsäure und Stärke keine Blaufärbung ein.

X. Eine Portion Menschenharn wurde mit Bleizucker gefällt. Die Jod abspaltende Substanz, durch die übliche Reaktion nachgewiesen, ging ins Filtrat über. Nach Ausfällung des Bleies aus diesem Filtrat mit Schwefelsäure ging die Substanz abermals ins Filtrat über. Nach Zusatz von Bleiessig zum Harn und Filtration der Lösung war dagegen die Substanz im Filtrat nicht mehr nachzuweisen. Bei einer Portion Hundeharn war das Verhalten ein analoges.

XI—XX. Diesen Versuchen mit Jodsäure schlossen sich analoge Versuche mit Jodkalium an. Dieselben fielen sämmtlich bei meinem eigenen Harn positiv aus. Ebenso trat bei den meisten anderen normalen und pathologischen Menschenharnen nach Jodkalium- und Stärkezusatz Blaufärbung ein, nur in einzelnen Fällen, die mit Jodsäure die Reaktion gegeben hatten, blieb dieselbe mit Jodkalium aus. Versuche mit Hunde-, Katzen- und Pferdeharn ergaben ein positives Resultat. Interessant war es ferner, dass Kaninchen- und Kuhharn, die auf Jodsäure nicht reagiert hatten, mit Jodkalium und Stärke eine prachtvolle Blaufärbung gaben.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich also zweifellos, dass in der That der menschliche und tierische Harn Jod abspaltende Kraft besitzt, und dass

die betreffenden Substanzen durch Kochen und Kochen mit Ansäuern nicht zerstört werden.

Ob die Wirkung, welche der Harn auf Jodsäure ausübt, eine primär reduzierende oder primär Jod abspaltende ist, lässt sich aus meinen Versuchen mit Jodsäure an Menschen-, Hunde-, Katzen- und Pferdeharn nicht ersehen, da auch im ersten Falle, d. h. wenn der Harn nur reduzierend wirken würde, sekundär doch eine Jodabspaltung zu stande kommt und zwar nach folgender Formel:

$$5\,HJ + HJO_3 = 3\,H_2O + 3\,J_2$$

Ich verweise betreffs dieser Formel auf Hartmann[1] und auf Dreser[2]. Meine Versuche an Kuh- und Kaninchenharn sprechen nicht für Reduktion, sondern für primäre Abspaltung von J aus JH resp. JK.

Nach Abschluss dieser Versuche kam mir bei meiner allmählichen Durchsicht der Litteratur eine wichtige Arbeit von Binz[3] über Jodsäure im Original in die Hände, auf die ich an dieser Stelle noch kurz eingehen muss. Der im Körper nach Aufnahme eines jodsauren Salzes vor sich gehende Prozess wird von genanntem Autor durch folgende Formeln erklärt:

1. $NaJO_3$ + reduzierendes Gewebe giebt NaJ.
2. $2\,NaJ + CO_2 + H_2O = Na_2CO_3 + 2\,JH$.
3. $2\,NaJO_3 + CO_2 + H_2O = Na_2CO_3 + 2\,HJO_3$.
4. $5\,JH + HJO_3 = 3\,H_2O + 6\,J$.

Auch die oben erwähnte Thatsache, dass der Harn nach Zusetzen von Jodsäure einen dunkleren Farbenton annimmt, ist schon von Binz durch Hinzufügen von jodsaurem Natron zu frischem, schwach saurem Harn konstatirt worden. Nach Binz beruht das Auftreten der dunkleren

[1] Hartmann, Lehrbuch d. physikal. u. theor. Chemie. 1885. p. 587.

[2] Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. p. 205. 1894.

[3] Binz, C., Über Jodoform und über Jodsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 8. p. 326 u. 327. 1878.

Färbung nicht auf frei werdendem Jod, sondern auf gelinder Oxydation der Farbstoffe, während ich im Hinblick auf die sofort eintretende Bläuung bei Stärkezusatz gerade das erstere annehmen muss. Ob nebenbei der Farbstoff oxydiert wird, habe ich nicht untersucht.

Binz sagt: „Er (der dunklere Farbenton) rührt nicht von frei werdendem Jod her, wie dies auch nicht zu erwarten ist und sich leicht erweisen lässt, sondern beruht offenbar auf gelinder Oxydation der Farbstoffe durch die in Berührung mit der Säure frei werdende HJO_3". Wodurch Binz den Beweis für die im eben zitierten Satze aufgestellte Behauptung erbracht hat, konnte ich allerdings aus der betreffenden Arbeit nicht ersehen.

Welche Substanzen bewirken die Jodabspaltung im Harn?

Im Hinblick auf die Untersuchungen der oben genannten Autoren lag es nahe, anzunehmen, dass die salpetrige Säure die Jod abspaltende Substanz des Harns sei. Meine Aufmerksamkeit wandte sich daher zunächst diesem Körper zu. Über das Vorkommen der salpetrigen Säure im Harn wird in Ladenburgs Handwörterbuch der Chemie, Bd. IV p. 595, Folgendes gesagt: „Wenn der Harn einige Zeit gestanden hat, giebt er direkt Reaktion auf salpetrige Säure, jedoch rührt der Gehalt an Nitriten ohne Zweifel nur von dem an Nitraten her, die durch Reduktion in Nitrite übergehen, denn frischer Harn enthält nur Nitrate". Nach Röhmann[1] enthält der Harn „Spuren von Salpetersäure". Nach Weyl[2] fehlen die salpetersauren Salze, welche im menschlichen Harn konstant vorkommen, im Hundeharn gänzlich.

[1] Röhmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. V. 94. 1881.

[2] Weyl, Virchows Archiv 96, p. 462. 1884.

Vorstehende Angaben konnte ich durch die oben erwähnte von Peter Gries angegebene Reaktion mit Metadiamidobenzol sämmtlich bestätigen. Bei Menschenharn, der am Tage vorher gelassen war, fiel die Reaktion positiv, bei frischem Menschenharn dagegen und auch bei vom Tage vorher stammendem Hundeharn negativ aus. Wir müssen also annehmen, dass die Nitrite des menschlichen Speichels vor ihrer Ausscheidung durch den Harn im Organismus zu Nitraten oxydiert werden. Damit soll keineswegs gesagt sein, dass nicht auch umgekehrt im Organismus Nitrat zu Nitrit z. B. unter Einwirkung der reduzierenden Bakterien des Nasenschleims, des Dünndarms und des Dickdarms reduziert werden könnte. Was in dieser Beziehung Tiere anlangt, so verweise ich auf die schon mehrfach beobachtete Vergiftung von Kühen, welche Chilisalpeter gefressen oder gesoffen hatten[1]. Was den Menschen anlangt, so warnt Prof. Kobert[2] ausdrücklich davor, zu arzneilichen Salpeterlösungen Honig als Korrigens zu setzen, da dieser die Reduktion sehr begünstigen würde.

Da nun aber die beim Menschenharn festgestellte Differenz im Verhalten zur Jod-Jodkaliumlösung und zur alkoholischen Jodlösung auch für den Hundeharn erwiesen ist, da ferner auch frischer Menschenharn Jod abspaltende Wirkung hat, und da endlich diese Wirkung durch Kochen nicht zerstört wird, so kann zweifellos die Jod abspaltende Kraft des normalen frischen Harns nicht auf der Anwesenheit von salpetriger Säure beruhen.

Auch die Hypothese, dass die salpetrige Säure die Jod abspaltende Substanz des Speichels sei, erschien nach diesen Überlegungen nunmehr weniger überzeugend, da doch von vornherein mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen

[1] Toxikologische Untersuchungen über Chilisalpeter von Dr. Adolf Barth. Dessau 1879.

[2] Kobert, R., Lehrbuch der Intoxikationen, p. 495.

war, dass die Jodabspaltung sowohl im Harn als auch im Speichel durch dieselbe Substanz hervorgerufen werde. Ich verweise betreffs dieser interessanten Frage auf die gleichzeitige Publikation des Herrn Dr. Muck. Hier muss zum Verständnis meiner weiteren Versuche nur kurz die von Herrn Dr. Muck der Vergessenheit entrissene Thatsache erwähnt werden, dass dem Rhodan Jod abspaltende Kraft innewohnt. Da nun Rhodan im Harn vorkommt, so schien die Vermutung, dass es dort die Jodabspaltung verursache, nicht unberechtigt. In Anbetracht der wichtigen Rolle, die, wie wir sehen werden, in der That das Rhodan bei der Jodabspaltung des Harns spielt, sei es mir gestattet, über das Vorkommen des Rhodans im Speichel und Harn hier einen kurzen Überblick zu geben.

Vorkommen des Rhodans im Speichel und Harn.

Rhodankalium findet sich nach Halliburton[1] in der Regel, aber nicht immer, im menschlichen Speichel. Im Hundespeichel kommt es nach Hoppe-Seylers[2] Angaben nicht vor. Nach Bunge[3] und Gscheidlen[4] dagegen enthält der Hundespeichel jedoch immer Rhodan.

Das konstante Vorkommen des Rhodans im Harn des Menschen, Hundes, Pferdes, Rindes, Kaninchens und der Katze wurde zuerst von Gscheidlen[4] nachgewiesen durch die Reaktion mit Eisenchloridlösung unter Beobachtung aller hierbei notwendigen Vorsichtsmassregeln, die eine Verwechslung mit Essigsäure ausschlossen. Auch

[1] Halliburton, W. D., Lehrbuch der chem. Physiol. und Pathol. 1892. Deutsche Übersetzung von Kaiser. Kap. 29. p. 186.

[2] Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. p. 186.

[3] Bunge, Lehrbuch der physiol. Chemie. IV. Auflage 1898. p. 358.

[4] Gscheidlen, R., Über das konstante Vorkommen einer Schwefelcyanverbindung im Harn der Säugetiere. Pflügers Arch. Bd. 14. p. 401. 1876.

das Vermögen des Harns, mit Zink und Salzsäure Schwefelwasserstoff zu entwickeln, schreibt er der Anwesenheit des Schwefelcyans zu, doch haben neuere Untersuchungen gelehrt, dass diese Eigenschaft des Harns auch auf dem Gehalt desselben an anderem sogen. nicht oxydiertem Schwefel, der auch neutraler Schwefel genannt wird, beruhen kann. Die Ausscheidung des Rhodans soll beim Menschen am reichlichsten im Nachmittagsharn stattfinden, bei Rauchern soll sie ferner ungleich grösser sein als bei Nichtrauchern. Letzteres bestätigt auch Krüger[1], und zwar weist nach diesem Autor der Harn von Rauchern 2—3 Mal mehr Rhodan als der von Nichtrauchern auf. Das Rhodan des Harns stammt nach Gscheidlen aus dem Speichel und den Speicheldrüsen. Durch neuere in kunstvollster Weise angeordnete Versuche von Nencki[2] an von Pawlow operierten Hunden ist jedoch nachgewiesen worden, dass auch nach Ausschaltung des gesammten Speichels aus dem Verdauungstraktus im Magensaft sowohl als im Harn immer noch ein wenig Rhodan vorhanden ist. Dass somit das Rhodan des Harns durchaus nicht nur aus dem Speichel stammen braucht, wird ausserdem durch eine kürzlich gemachte Beobachtung Prof. Koberts bestätigt, der in dem Harn eines Menschen, dessen Speichel kein Rhodan enthielt, mit Sicherheit Rhodan nachweisen konnte. Gscheidlen ist also durch beide eben genannten Autoren widerlegt.

Lang[3] beobachtete, dass in den tierischen Organismus eingeführte Nitrile mit Einschluss der Blausäure die Ausscheidung von Rhodanverbindungen im Harn nach

---

[1] Krüger, Friedr., Über den Schwefelcyansäuregehalt des Speichels beim Menschen. Zeitschr. f. Biologie 37. 6—24. 1898.

[2] Nencki, M. v., Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 28. 1318 bis 1320. 1895.

[3] Lang, S., Über die Umwandlung des Acetonitrils im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894. Bd. 34 p. 248.

sich ziehe. Eingeben von Blausäure zu therapeutischen Zwecken (Aq. Amygd. amar., Aq. Laurocerasi) sowie Genuss von Kirschliqueur muss also die Rhodanmenge des Harns steigern.

Nach Raulin produziert der gemeine Schimmelpilz, Aspergillus niger, Rhodanwasserstoffsäure, und wird schliesslich durch diese in seiner Entwicklung gehemmt. Da dieser Schimmelpilz sehr häufig ist und wohl gelegentlich auch auf verdorbener Nahrung (verschimmeltem Brote) sich findet, kann ein Ansteigen des Rhodangehalts des Harns dadurch zu Stande kommen, denn der Pilz stirbt im Magendarmkanal nicht ab, sondern entwickelt sich lebhaft und dürfte daher dabei auch reichlich Rhodan bilden.

Ein Liter Harn enthält nach Bunge 0,02, nach Gscheidlen 0,0225, nach Munk sogar 0,08 Rhodan.

Reaktionen zum Nachweis und zur Bestimmung des Rhodans.

Zum Nachweis des Rhodans sind ausser der allgemein bekannten Eisenchloridreaktion noch verschiedene andere Methoden angegeben worden.

Böttger[1] wies Rhodan im Speichel mit Guajaktinktur und verdünnter Kupfersulfatlösung (1 : 2000) nach. Auf Zusatz beider Reagentien trat augenblicklich eine starke Blaufärbung auf.

Colasanti[2] empfahl folgendes Verfahren zum Nachweis des Rhodans im Speichel. Der Speichel wird mit Alkohol gefällt, filtriert, das Filtrat im Wasserbad eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit einigen Tropfen Kupfervitriollösung versetzt. Bei Anwesenheit von Rhodanverbindungen nimmt die Probe eine smaragdgrüne Farbe an.

[1] Böttger, R., Arch. d. Pharm. Bd. 198 p. 59. 1872.

[2] Colasanti, G., Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere. 2. Heft. 14. (Separat-Abdruck).

Ferner giebt nach Colasanti[1] eine mit Kalium oder Natrium alkalisch gemachte sehr verdünnte Goldchloridlösung (1 : 1000) eine scharfe Reaktion auf Sulfocyansäure durch Auftreten einer schönen violetten Färbung.

Alt[2] hat ein Verfahren zur Bestimmung der Rhodanverbindungen angegeben, das auf der Zersetzung der Rhodanwasserstoffsäure in Blausäure und Schwefelsäure bei Behandlung mit Oxydationsmitteln beruht. Die Schwefelsäure lässt sich alsdann in der üblichen Weise bestimmen.

Munk[3] bestimmte den Schwefelcyangehalt des Speichels durch eine gewichtsanalytische Methode, indem er den Speichel mit Silbersalpeter und Salpetersäure ausfällte, den gewaschenen Niederschlag sammt Filter im Luftbade bei 100° trocknete und ihn im Silbertigel mit reiner Soda- und Salpetersäure schmolz. Die in Wasser aufgenommene Schmelze fällte er mit $BaCl_2$ und HCl und wog das Bariumsulfat, aus dem er den Schwefel resp. das Sulfocyannatrium berechnete.

Zum qualitativen Schwefelcyannachweis im Harn fällte Munk[4] Harn mit saurer Silberlösung, zerlegte den Niederschlag mit H_2S und filtrierte. Blieb in diesem Filtrat die Reaktion mit Eisenchlorid aus, so destillierte er mit H_2SO_4, worauf er im Destillate stets Blausäure nachweisen konnte als Zersetzungsprodukt des Sulfocyans.

Die quantitative Bestimmung des Schwefelcyans des Harns führte er in analoger Weise wie beim Speichel aus.

Meine Vermutung, dass die Jodsäurereaktion auf Rhodan, deren ich mich bediente, neu sei, die noch

[1] Colasanti, G., Ulteriore reazione dell' acido solfocianico. Bull. della r. accad. med. di Roma. Anno XV. 1888—89. Fascicolo VI.

[2] Alt, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. zu Berlin 22. 3258.

[3] Munk, J., Schwefelcyanbestimmung im Speichel. Virchows Archiv. 69. 350. 1877.

[4] Munk, J., Vorkommen von Sulfocyansäure im Harn. Virchows Archiv. 69. p. 354. 1877.

dadurch bestätigt wurde, dass ich selbst bei Beilstein und bei Colasanti nichts darüber erwähnt fand, bestätigte sich nicht. Dieselbe ist nämlich bereits von Solera[1] für den Speichel genau beschrieben worden, scheint aber nicht weiter bekannt geworden zu sein. Als Reaktion zum Nachweis des Rhodans im Harn ist sie allerdings, soweit mir bekannt, nirgends angegeben. Solera fand, dass filtrierter oder nicht filtrierter, seit längerer Zeit oder eben erst abgesonderter, menschlicher gemischter, Parotiden- oder Submaxillarisspeichel die Jodsäure reduziert. Der Speichel färbte sich bei Zusatz von Jodsäure gelblich durch Entstehen von freiem Jod; dasselbe konnte durch Stärkekleister unzweideutig nachgewiesen werden. Die Reaktion beruht nach Solera auf dem Rhodankalium des Speichels und ist ganz ausserordentlich empfindlich. Alle anderen Salze des Speichels geben diese Reaktion ebensowenig, wie die organischen Bestandteile desselben, das Ptyalin und der Schleim.

Versuche über die Jodabspaltung an reinen Substanzen.

Eine wässrige Rhodankaliumlösung von einer dem Harnrhodan (nach Bunge) entsprechenden Concentration ergab sowohl eine äusserst scharfe Eisenchloridreaktion, als auch das Auftreten einer intensiven Blaufärbung nach Jodsäure- und Stärkezusatz. Eine weitere Bestätigung, dass es sich bei der Jodabspaltung um Rhodan handelt, erhielt ich dadurch, dass sich eine Rhodanlösung, mit der ich das in dem oben erwähnten Versuch X beschriebene Verfahren der Fällung mit Blei vornahm, genau wie der Harn verhielt. Es zeigte sich nämlich, dass eine Rhodanlösung von neutralem Blei

[1] Solera, L., Di una particulare reazione della saliva. Rendiconti del R. Istituto Lombardo. Serie II. 10 fasc. XII. 371. 1877.

nicht gefällt wird, während durch Bleiessig selbst ohne Zusatz von NH_3 eine Fällung eintritt. Allerdings geht bei einem Harn, der durch Fütterung des Tieres mit Rhodan diese Substanz im Überschuss enthält, das Rhodan z. T. auch ins Filtrat des Bleiessigniederschlages über.

Der Harnstoff, das Kreatinin und die Hippursäure besitzen kein Jodabspaltungsvermögen.

Die Wirkung der Harnsäure untersuchte ich zunächst mit einer Harnstoff-Harnsäurelösung von der oben angegebenen Concentration. Auch diese Lösung machte aus der hinzugefügten Jodsäure Jod frei. Doch trat die Blaufärbung weniger intensiv und langsamer als bei der Rhodanlösung auf, eine Erscheinung, die jedenfalls auf der unvollkommenen Löslichkeit der Harnsäure in Harnstoff beruhte, denn in späteren Versuchen, wo ich mit in Piperazin gut gelöster und nachher neutralisierter Harnsäure experimentirte, fand wie beim Rhodan eine sofortige tiefblaue Färbung statt.

Bei späteren Versuchen nahm ich statt Jodsäure das schwerer zersetzliche Jodkalium und beobachtete auch hier sowohl bei der Rhodan- wie bei der Harnsäurelösung das Auftreten von Blaufärbung nach Stärkezusatz.

Diese Versuche lehren also, dass die **Jod abspaltende** Kraft des Harns ebenso wie bei der Jodabsorption auf dem Vorhandensein des Rhodans und der Harnsäure beruht.

Während ich mit dem Niederschreiben dieser Arbeit beschäftigt war, erschien ein Aufsatz von Jolles[1], der über die Einwirkung von Jodlösung auf die Harnsäure handelt. Jolles erklärt hierin die von Kreidl[2] konstatierte und auf ein eigentümliches Verhalten des Harnsäuremoleküls zurückgeführte Erscheinung, dass bei kürzerer

[1] Jolles, A., Über die Einwirkung von Jodlösung und alkalischer Permanganatlösung auf Harnsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXIX. Heft 2. p. 193. 1900.

[2] Kreidl, Monatshefte für Chemie. Bd. 14. p. 109. 1893.

Einwirkung der Jod-Jodkaliumlösung auf das Molekül Harnsäure mehr Jod verbraucht wird als bei längerer Einwirkung auf eine Weise, die dem von mir oben über das Verhalten der Jod-Jodkaliumlösung zum Harn Gesagten, genau entspricht. In der erwähnten Arbeit heisst es: „Beim Einfliessen der Jodlösung in die Harnsäurelösung wird eine gewisse Menge Jod verbraucht, die man durch sofortige Titration des Überschusses bestimmen kann. Lässt man die Flüssigkeit hingegen länger stehen, so scheidet sich in Folge der Wechselwirkung des harnsauren Alkalis und des Jodkaliums Jod aus, da dieses Jod ebenfalls zurücktitriert werden muss, also mehr Natriumthiosulfat erforderlich ist, so ergiebt sich ein scheinbarer Minderverbrauch an Jod". Bei Versuchen, die Jolles mit alkoholischer Hübl'scher Jodlösung anstellte, nahm denn auch, entgegen dem von Kreidl mit Jod-Jodkaliumlösung beobachteten Verhalten, der Jodverbrauch mit der Dauer der Einwirkung zu, „weil — wie Jolles bemerkt — eben in Folge der Abwesenheit des Jodkaliums die bereits erwähnten sekundären Prozesse nicht eintreten konnten".

Wie verläuft der Prozess der Jodabspaltung im Harn?

Nach Zusatz von Jodsäure und Stärke zum Harn trat in den meisten Fällen, bald schnell, bald langsam, eine Blaufärbung ein, die anfangs nur schwach, allmählich sich bis zu einem intensiv dunkelblauen, oft sogar schwarz erscheinenden Farbenton steigerte. Auf der Höhe angekommen, nahm dieselbe jedoch zuweilen schon nach kurzer, oft auch erst nach längerer Zeit wieder ab, so dass der Harn schliesslich wieder seine natürliche Farbe annahm. Anfangs schien mir das Wiedereintreten der Entfärbung durch die Annahme, dass das in Freiheit gesetzte Jod allmählich durch die absorptionsfähigen Stoffe des Harns wieder absorbiert würde, eine genügende

Erklärung zu finden. Entschieden gegen diese Annahme sprach aber ein später angestellter Versuch mit Salpetersäure. Die oben erwähnte Beobachtung Mauvezins,[1] dass Salpetersäure die durch Einwirkung des Harns verschwundene Jodfärbung wieder hervorbringe, konnte ich zunächst bei sofortigem Zusatz von Salpetersäure als auch bei nach Verlauf von 24 Stunden erfolgtem Salpetersäurezusatz bestätigen. Ganz anders aber war das Verhalten der Salpetersäure zur Jodabspaltung. Setzte ich nämlich zu einem mit Jodsäure- und Stärkelösung versetzten Harn, der nach Auftreten der Blaufärbung bereits wieder entfärbt war, Salpetersäure selbst in grosser Menge hinzu, so erhielt ich niemals wieder Blaufärbung. Dieser Versuch beweist, dass die Entfärbung nicht auf derselben Art von Absorption wie beim Jodkalium beruhen kann. Wie aber der Prozess zu denken sei, bleibt mir vorderhand dunkel.

Setzte man zu dem vorher blau gewesenen, nunmehr wieder entfärbten Harn etwas Natriumthiosulfat hinzu, so trat augenblicklich wieder Blaufärbung auf. Dieselbe beruhte jedoch offenbar nur auf dem Vorhandensein von unzersetzt gebliebener Jodsäure, aus der durch das Thiosulfat Jod abgespalten wurde. Fügte ich nämlich nur eine minimale Menge Jodsäure zum Harn, so dass beim Zusetzen von Thiosulfat keine freie Jodsäure vorhanden war, so trat nicht nur keine Blaufärbung ein, sondern der Harn wurde sogar in gewissem Grade entfärbt. Setzte man nun hierauf Salpetersäure hinzu, so trat im Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchen wieder Blaufärbung ein.

Methodik.

Die Grösse der Jodabspaltung des Harns in derselben Weise wie die der Jodabsorption durch Titrieren mit

[1] Mauvezin, C., De la teinture d'iode comme un moyen de diagnostic des urines glycosuriques. L'Union médic. No. 43. 1863.

Natriumthiosulfat festzustellen war unmöglich, da Thiosulfat schon an sich mit Jodsäure und Stärke Blaufärbung giebt. Um doch aber auch über die Grösse der Jodabspaltung eine ungefähre Vorstellung zu bekommen, bediente ich mich eines kolorimetrischen Verfahrens, indem ich folgende Anordnung traf: Ich stellte mir eine Lösung von Harnsäure und Rhodankalium her, entsprechend den Mengenverhältnissen, in denen diese Substanzen nach den obigen Angaben im Harn vorkommen. Zu ca. 30 ccm dieser Lösung fügte ich 2 ccm gesättigte Jodsäurelösung und eben so viel Stärkelösung. Die Stärkelösung war in der Weise hergestellt, dass auf 1 Liter Wasser 4 g Stärke und 20 g Chlorzink kamen. Die hierauf eintretende Blaufärbung konnte ich nun als Ausdruck der Jodabspaltungsgrösse eines normalen Harns ansehen. In analoger Weise stellte ich mir weiter Lösungen her, welche die Hälfte und ein Viertel der vorher angegebenen Rhodan- und Harnsäuremengen enthielten. Eine doppelt so starke Lösung anzufertigen, war nicht ratsam, da die Lösung ganz undurchsichtig und schwarz und in Folge dessen zum Vergleich nicht brauchbar geworden wäre.

Beim Vergleich der Kontrolllösungen mit Harn stellte sich bald als grosser Übelstand die Verschiedenheit der zu vergleichenden Farbentöne heraus. Während die Kontrolllösungen nämlich eine schöne reine Blaufärbung zeigten, waren dem Blau des Harns bald grünliche, bald violette Farbentöne beigemischt, die einen exakten Vergleich störten. Zur Beseitigung dieses Hindernisses waren zwei Möglichkeiten gegeben. Entweder ich musste den Harn entfärben oder den Kontrolllösungen die Farbe des Harns verleihen. Zunächst versuchte ich das erstere durch Erwärmen und Umschütteln des Harns mit Tierkohle und nachfolgendem Filtrieren. In einigen Fällen erhielt ich nun auch mit dem entfärbten Harn eine sehr schöne Blaufärbung, in anderen Fällen dagegen trat überhaupt keine Färbung auf bei Harnen, die vor der

Entfärbung eine prompte Reaktion gegeben hatten. Es mussten also die Jod abspaltenden Substanzen durch den Prozess zerstört oder durch die Kohle zurückgehalten sein.

Mehr Glück hatte ich mit dem zweiten möglichen Verfahren, der Gelbfärbung der farblosen Harnsäure-Rhodanlösung. Natürlich musste ich zu diesem Zweck einen Farbstoff benutzen, der den Jodabsorptions- und Jodabspaltungsprozess in keiner Weise beeinflusste. Als einen solchen Farbstoff fand ich das Bismarcksbraun sehr geeignet. Ein Tropfen der gewöhnlich zum Färben mikroskopischer Präparate benutzten Lösung zu etwa 30 ccm Wasser gesetzt, verlieh demselben eine vom Harn nicht zu unterscheidende gelbe Farbe, ohne auf Jodabsorption und Jodabspaltung den geringsten Einfluss zu haben.

Durch die so modifizierte Versuchsanordnung, die Harn und Kontrolllösung denselben Farbenton gab, erzielte ich nun verwertbare Resultate. Natürlich können derartige Bestimmungen keinen Anspruch auf Genauigkeit machen, immerhin aber gaben sie eine leidliche Vorstellung über die Grösse der Jodabspaltung im Harn.

Die an normalen Harnen angestellten und häufig wiederholten Versuche ergaben, dass in einzelnen Fällen die Blaufärbung des Harns genau der der Normal-Kontrolllösung entsprach. In der Mehrzahl der Fälle aber war die Farbe des Harns 2—4 mal dunkler als die der Kontrolllösung. Einen auffallend dunklen Farbenton gab der oben erwähnte leukämische Harn. Ferner nahmen die diabetischen Harne oft eine tiefblaue Färbung an, ohne aber gegenüber den normalen Harnen einen auffallenden Unterschied zu zeigen. Auch die übrigen pathologischen Harne boten keine Besonderheiten.

Eine Angabe über die Jod abspaltende Kraft der Harnsäure und des Rhodans für sich allein liess die eben beschriebene Methode natürlich nicht zu. Ich suchte daher beide Substanzen zu trennen nach einem von

Lang[1] angegebenen Verfahren, vermittelst dessen er nach Einnahme von Acetonitril Rhodan im Harn nachwies. Lang sagt: „Die fragliche Verbindung liess sich dem angesäuerten Harn durch Äther vollständig entziehen und war in demselben durch die Eisenchloridreaktion nachweisbar. Die Rotfärbung konnte durch Weinsäure und Sublimat zum Verschwinden gebracht werden und trat nach Zusatz von Salzsäure wieder auf. Aus dem Äther ging der Körper leicht in ammoniakalisches Wasser über, das so wie der Ätherextrakt die Colasantische Probe (smaragdgrüne Färbung nach Zusatz verdünnter Kupfersulfatlösung) gab, und auf Zusatz von Reduktionsmitteln schied sich aus der mit Kupfersulfat versetzten Lösung ein weisser Niederschlag, Kupferrhodanür, ab. Der Körper war ferner durch Silbersalze vollständig, durch Bleisalze zum grössten Teil fällbar. Das auf die unten näher beschriebene Weise erhaltene Silbersalz, unter Wasser mit Schwefelwasserstoff zerlegt, lieferte eine Flüssigkeit, die, der Destillation unterworfen, im Destillate die Reaktionen der Thiocyansäure und ihres Zersetzungsproduktes, der Blausäure, gab. Mit Sicherheit wurde die Natur des fraglichen Körpers als eine Rhodanverbindung durch die Analyse der Salze und die Reindarstellung als Rhodanammonium erwiesen."

Dieser Angabe folgend säuerte ich den Harn mit einigen Tropfen Schwefelsäure an und schüttelte ihn mit Äther aus. Alsdann wurde dieser Äther mit ammoniakalischem Wasser ausgeschüttelt. Das Rhodan sollte also auf diese Weise in das ammoniakalische Wasser übergehen, während die Harnsäure im Harn verblieb. Beide Teile hätten nun auf Jodsäure- und Stärkezusatz Blaufärbung geben müssen. Bei Versuchen mit normalem Harn zeigte sich jedoch, dass nur der Harn sich blau

[1] Lang, S., Über die Umwandlung des Acetonitrils im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894. Bd. 34 p. 248.

färbte, während das ammoniakalische Wasser, mit Jodsäure und Stärke verzetzt, farblos blieb.

Von der Vorstellung ausgehend, dass vielleicht zu wenig Rhodan im Harn gewesen sei, nahm ich daher 5 ccm Aqua Amygdalarum amararum zu mir und stellte mit dem an diesem Tage gelassenen Harn dieselben Versuche an. Da auch dieser Versuch, das jetzt doch vermehrte Rhodan aus dem Äther in ammoniakalisches Wasser überzuführen, absolut negativ ausfiel, so gab ich die Hoffnung, auf diese Weise Rhodan und Harnsäure zu trennen, auf.

Als besondere Eigentümlichkeit des nach Einnehmen von Bittermandelwasser ausgeschiedenen Harns fiel mir übrigens auf, dass derselbe nach Jodsäurestärke- und Schwefelsäurezusatz sich zwar sofort tief blau färbte, dass jedoch schon nach wenigen Sekunden die Blaufärbung wieder gänzlich verschwand, so dass der Harn seine normale Farbe wieder annahm. Ein nach einigen Tagen wiederholter zweiter Versuch bestätigte mir diese Eigentümlichkeit des Harns nach Genuss von Bittermandelwasser. Offenbar beruht dieses Verschwinden der Blaufärbung darauf, dass — wie dies auch schon Kobert[1] angegeben hat — Spuren von Blausäure unumgewandelt im Harn enthalten sind und das frei gemachte Jod in Cyanjodid umwandeln, welches Stärke nicht bläut.

Versuche, das Rhodan durch Destillation aus dem angesäuerten Harn abzuscheiden und dasselbe im Destillat nachzuweisen, verliefen resultatlos.

Ein weiterer Versuch, die Harnsäure vom Rhodan zu trennen, wurde in folgender Weise angestellt: 200 ccm Harn wurden etwa auf $^1/_3$ des Volumens eingedampft und nach dem Erkalten Kalkmilch im Überschuss hinzugesetzt, um die Phosphate, die Harnsäure etc. zu fällen. Alsdann wurde filtriert und das Filtrat mit Oxalsäure

[1] Kobert, R., Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. p. 51. 1893.

nicht ganz vollständig angesäuert, wobei die Hauptmenge des Kalkes als oxalsaurer Kalk ausfiel. Nach nochmaligem Filtrieren stellte ich nun die Reaktionen auf Rhodan sowohl mit Eisenchlorid als auch mit Jodsäure und Stärke an. Von dreien auf diese Weise angestellten Versuchen trat im ersten und dritten, wo ich irrtümlich Oxalsäure im Überschuss zugesetzt hatte, keine der beiden Reaktionen ein, während beim zweiten Versuch sowohl die Eisenchloridreaktion als auch die Jodsäurestärkereaktion positiv ausfiel. Der negative Ausfall der Eisenchloridreaktion im ersten und dritten Falle erklärte sich sofort beim Hinzufügen von Oxalsäure zu einer mit Eisenchlorid versetzten Rhodanlösung. Es zeigte sich nämlich, dass Oxalsäure den bei der Eisenchloridreaktion entstehenden roten Farbenton vollkommen zerstört. Dass das Rhodan jedoch vorhanden war, zeigte der positive Ausfall der Jodsäurestärkereaktion, die nur auf der Anwesenheit von Rhodan beruhen konnte, da die Harnsäure, die einzige Substanz des Harns, die nach meinen Untersuchungen diese Reaktion ebenfalls giebt, durch die Fällung beseitigt war. Das Fehlen der Blaufärbung in den andern beiden Versuchen erkläre ich mir damit, dass durch die massenhafte Fällung mit Kalkmilch auch das Rhodan zerstört oder mit niedergerissen wurde. Aus diesem Grunde verfolgte ich auch dies Verfahren nicht weiter, sondern wandte mich einer anderen Methode zu.

Ich benutzte nämlich das im ersten Teil dieser Arbeit bereits erwähnte Hopkins'sche Verfahren, die Harnsäure durch Salmiak aus dem Harn auszufällen und so Rhodan und Harnsäure zu trennen, auch zur Feststellung der Jod abspaltenden Kraft jeder der beiden Substanzen im Harn. Die auf das Volumen des verarbeiteten Harns zurückgebrachte Harnsäurelösung zeigte stets auf Zusatz von Jodsäurestärke und einigen Tropfen Schwefelsäure eine dunkelblaue Färbung, die in der Regel der oben

beschriebenen Normal-Kontrolllösung entsprach. Mit dem von der Harnsäure befreiten Harn dagegen, der das Rhodan enthalten musste, konnte ich kein einziges Mal einen positiven Ausfall der Reaktion erreichen. Auch durch dieses Verfahren wurde also offenbar das Rhodan vernichtet oder unnachweisbar.

Es war mir demnach trotz der verschiedensten Versuche mit keiner der erwähnten Methoden möglich, das gewünschte Resultat, die Harnsäure und das Rhodan beide gesondert zu bestimmen, zu erzielen.

Anhangsweise möchte ich noch bemerken, dass ich mich auch mit dem Verhalten des Fruchtwassers zu Jod zu beschäftigen angefangen habe. Ich gedenke diese Versuche in meiner neuen Stellung als Assistent der Frauenklinik zu Rostock fortzusetzen und werde die dabei erzielten Ergebnisse gesondert veröffentlichen.

Die Arbeit enstand im Institute für physiologische Chemie und Pharmakologie der Universität Rostock unter Leitung meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Professor Dr. Kobert, dem ich für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben zu herzlichstem Danke verpflichtet bin.